

2

19



Europäisches Patentamt  
Europ an Patent Office  
Office uropéen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

**0 065 193**  
**A2**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 82103838.7

51 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 09 B 61/00, C 09 B 67/42

22 Anmeldetag: 05.05.82

30 Priorität: 15.05.81 DE 3119383

71 Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft,**  
**Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE)**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 24.11.82  
Patentblatt 82/47

72 Erfinder: **Horn, Dieter, Dr., Schroederstrasse 69,**  
**D-6900 Heidelberg (DE)**  
Erfinder: **Schmidt, Hans-Wilhelm, Dr.,**  
**Robert-Blum-Strasse 25, D-6800 Mannheim 1 (DE)**  
Erfinder: **Ditter, Walter, Feuerbachstrasse 7,**  
**D-6900 Heidelberg (DE)**  
Erfinder: **Hartmann, Horst, Lindenstrasse 45,**  
**D-6737 Boehl-Iggelheim (DE)**  
Erfinder: **Lueddecke, Erik, Dr.,**  
**Thomas-Mann-Strasse 27, D-6704 Mutterstadt (DE)**  
Erfinder: **Schmieder, Klaus, Dr., Sonnenstrasse 12B,**  
**D-6710 Frankenthal (DE)**

84 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI NL

54 Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoid- bzw. Retinoidpräparaten.

57 Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoid- bzw. Retinoidpräparaten, in denen das Carotinoid und Retinoid im wesentlichen eine Teilchengrößen von weniger als 0,5 Mikron besitzt, indem man ein Carotinoid in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50 und 170 °C, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst, aus der erhaltenen molekular-dispersen Lösung sofort durch schnelles Mischen mit einer wäßrigen Lösung eines quellbaren Kolloids bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C das Carotinoid in kolloid-disperser Form ausfällt und die erhaltene Dispersion in an sich bekannter Weise von dem Lösungsmittel und dem Dispergiermedium befreit.

EP 0 065 193 A2

Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoid- bzw. Retinoidpräparaten

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Überführung von Carotinoiden und Retinoiden in feinverteilte, pulverförmige Form, die insbesondere zum Färben von Lebens- und Futtermittel benötigt wird.

10 Die Carotinoide bilden eine Gruppe von Farbpigmenten mit gelber bis roter Farbtonnuance, die in der Natur weitverbreitet vorkommen und vielen Nahrungsmitteln eine charakteristische Färbung verleihen. Als wichtigste Vertreter dieser Stoffklasse seien  $\beta$ -Carotin,  $\beta$ -Apo-8'-carotinal, Canthaxanthin und Citranaxanthin genannt. Sowohl für die  
15 Lebensmittel- und Futtermittelindustrie als auch für die pharmazeutische Technologie stellen diese synthetisch herstellbaren Substanzen z.B. als Ersatz für künstliche Farbstoffe wichtige Farbkörper dar oder sind z.B. wegen ihrer Pro-Vitamin A Aktivität von Interesse.

20 Alle Carotinoide sind in Wasser unlöslich, während in Fetten und Ölen eine ebenfalls nur geringe Löslichkeit gefunden wird. Diese begrenzte Löslichkeit sowie die hohe Oxidationsempfindlichkeit behindern eine direkte Anwendung  
25 der relativ grobkörnigen bei der Synthese erhaltenen Produkte in der Einfärbung von Lebens- oder Futtermitteln, da nur eine geringe Farbausbeute erzielt werden kann und die Substanzen in grobkristalliner Form nur schlecht resorbiert werden. Diese für die praktische Verwendung der Carotinoide  
30 nachteiligen Effekte wirken sich insbesondere im wässrigen Medium aus, da sie darin gänzlich unlöslich sind.

Zur Verbesserung der Farbausbeuten und zur Erhöhung der Resorbierbarkeit sind verschiedene Verfahren beschrieben worden, die alle das Ziel haben, die Kristallitgröße der Wirk-  
35 <sub>Hp/P</sub>

stoffe zu verkleinern und auf einen Teilchengrößenbereich von kleiner 10  $\mu$ m zu bringen. So kann z.B. nach Chimia 21, 329 (1967)  $\beta$ -Carotin zusammen mit Speiseöl unter Stickstoffatmosphäre in einer Kolloidmühle bis auf eine Partikelgröße von 2 bis 5  $\mu$ m vermahlen werden. Gemäß Food Technol. 12, 527 (1958) bewirkt dabei das umhüllende Öl gleichzeitig einen Oxidationsschutz für den Wirkstoff. Eine so erhaltene Suspension, die bis zu 20 oder 30 % Wirkstoff enthält, kann mit Erfolg zur Einfärbung von Fetten und Ölen benutzt werden, da trotz der geringen Löslichkeit diese ausreicht, um die Kristalle bei der üblicherweise angewandten geringen Konzentration in Lösung zu bringen.

Weit schwieriger gestaltet sich dagegen die Konfektionierung der Wirkstoffe für die Anwendung im wässrigen Medium. Im wässrigen Medium ist keine Löslichkeit der Carotinoide nachweisbar und die gewünschte Färb- und Resorptionseigenschaften können nur über den möglichst feinverteilten kristallinen Zustand erzielt werden. Wünschenswert ist dabei eine Partikelgröße von kleiner 1  $\mu$ m, die durch Vermahlung entweder überhaupt nicht oder nur unter Schädigung des Wirkstoffs erreichbar ist. Versuche, die Carotinoide unter Verwendung eines wasserlöslichen organischen Lösungsvermittlers, wie Alkohol oder Aceton zunächst zu lösen und dann durch Verdünnen mit Wasser feinkristallin auszufällen, scheiterten bisher an der zu geringen Löslichkeit der Carotinoide in diesen Lösungsmitteln. So beträgt z.B. die Löslichkeit von  $\beta$ -Carotin bei Raumtemperatur in Aceton weniger als 0,1 Gew.% und in Äthanol weniger als 0,01 Gew.%.

Andere Verfahren zur Herstellung eines Präparates mit Feinverteilung der Wirkstoffe beruhen auf deren Aufbringen auf Trägermaterialien wie Stärke, Pektin oder Trockenmilchpulver, wobei z.B. eine Lösung des Wirkstoffs in Öl gemäß DE-PS 642 307 oder Chloroform gemäß DE-PS 861 637 und

CH-PS 304 023 auf die Trägermaterialien aufgesprüht wird.  
Die erhaltenen Präparate sind jedoch nicht universell in  
wässrigen Medien dispergierbar und genügen nicht den üblichen  
Anforderungen an die Lagerstabilität, da die an der Ober-  
fläche abgelagerten Wirkstoffe rasch oxidativ zerstört  
werden. Schließlich sind noch Verfahren zu nennen, bei denen  
Wirkstoffe in Form ihrer Öllösungen in Kolloide, wie Gela-  
tine, emulsionsartig eingebettet werden, wie dies in  
Chimia 21, 329 (1967) und in FR-PS 1 056 114, sowie in  
US-PS 2 650 895 beschrieben ist. Die Wirkstoffkonzentrationen  
in den so hergestellten Präparaten sind wegen der geringen  
Öllöslichkeit der Wirkstoffe jedoch gering.

Einen gewissen Fortschritt demgegenüber stellen vorbekannte  
Verfahren dar, bei denen man den Wirkstoff in einem mit  
Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, vorzugsweise einem  
Chlorkohlenwasserstoff wie Chloroform oder Methylenchlorid  
löst, die Lösung durch Homogenisieren in einer Gelatine-  
Zucker-Lösung emulgiert und aus der Emulsion schließlich  
das Lösungsmittel abzieht, wobei der Wirkstoff in feinkristalliner  
Form freigesetzt wird. Dieses Verfahren ist in  
Chimia 21, 329 (1967) sowie in DE-AS 12 11 911 und  
DE-OS 25 34 091 beschrieben. Aus der erhaltenen Suspension  
wird dann durch Entwässern ein feinverteiltes Pulver gewonnen.

Dieses Verfahren hat aber den Nachteil, daß chlorierte Kohlenwasserstoffe verwendet werden müssen, um eine ausreichend hohe Wirkstoffkonzentration in der Emulsionsphase zu erzielen. Die vollständige Entfernung der chlorierten Kohlenwasserstoffe, die aus toxikologischen Gründen erforderlich ist, kann aber technisch nur schwer erzielt werden.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren vorzuschlagen, das die genannten Nachteile nicht aufweist, und das ge-

stattet, sehr feinverteilte freifließende Pulver der Carotinoide herzustellen.

5 Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoidpräparaten, insbesondere zum Färben von Lebens- und Futtermitteln, wobei man ein Carotinoid in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei  
10 Temperaturen zwischen 50°C und 200°C, vorzugsweise 100 und 180°C gegebenenfalls unter erhöhtem Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst, aus der erhaltenen molekulardispersen Lösung sofort durch schnelles Mischen mit einer wäßrigen Lösung eines quellbaren Kolloids bei  
15 Temperaturen zwischen 0°C und 50°C das Carotinoid in kolloiddisperser Form ausfällt und die erhaltene Dispersion in an sich bekannter Weise von dem Lösungsmittel und dem Dispergiermedium befreit.

20 Obgleich die Herstellung der Carotinoidpräparate der bevorzugte Gegenstand der Erfindung ist, wurde ferner gefunden, daß gleichermaßen Retinoide in feinverteilte Form überführt werden können.

25 Unter Retinoiden wird dabei vor allem all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und die Ester und Amide dieser Säuren verstanden. Im einzelnen sind die Formeln dieser Retinoide durch D.L. Newton, W.R. Henderson und M.B. Sporn in Cancer Research 40, 3413-3425 beschrieben, so daß auf diese Literaturstelle Bezug genommen wird.

30

Die erfindungsgemäße Arbeitsweise macht sich den Umstand zunutze, daß die in der Kälte sehr geringe Löslichkeit der Carotinoide in den wassermischbaren Lösungsmitteln mit steigender Temperatur deutlich zunimmt. Jedoch bestand gegen  
35 das Erhitzen von Carotinoiden ein starkes Vorurteil,

da es in der Regel zu einer teilweisen Zersetzung und zu einer den Farbton beeinflussenden Isomerisierung der Verbindungen führt.

- 5 Die Carotinoide, die bei der Durchführung der Erfindung eingesetzt werden können, sind die bekannten, zugänglichen, natürlichen oder synthetischen Vertreter dieser Klasse von Verbindungen, die als farbgebende Mittel brauchbar sind, z.B. Carotin, Lycopin, Bixin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Lutein, Canthaxanthin, Astaxanthin,  $\beta$ -Apo-4'-Carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-carotinal,  $\beta$ -Apo-12'-carotinal,  $\beta$ -Apo-8'-carotinsäure sowie Ester von hydroxy- und carboxyhaltigen Vertretern dieser Gruppe, z.B. die niederen Alkylester und vorzugsweise die Methyl- und Äthylester. Besonders bevorzugt werden die bisher technisch gut zugänglichen Vertreter wie  $\beta$ -Carotin, Canthaxanthin,  $\beta$ -Apo-8'-carotinal und  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäure-ester.
- 20 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind vor allem wassermischbare thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltende, Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale geeignet. Vorzugsweise werden Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether oder Aceton verwendet.

- 30 Allgemein verwendet man zweckmäßig solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10 % wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffatome haben.

- 35 Als quellbare Kolloide werden beispielsweise Gelatine, Stärke, Dextrin, Pektin, Gummiarabicum, Kasein, Kaseinat oder Mischungen davon verwendet. Es können aber auch

- Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Alginate eingesetzt werden. Bezüglich näherer Einzelheiten wird auf R.A. Morton, Fat Soluble Vitamins, Intern. Encyclopedia of Food and Nutrition, Bd. 9, Pergamon Press 1970, S. 128-131 verwiesen. Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des Endproduktes ist es zweckmäßig dem Kolloid einen Weichmacher zuzusetzen, wie Zucker oder Zuckeralkohole, z.B. Saccharose, Glukose, Lactose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder Glycerin.

- Das Verhältnis Kolloid und Weichmacher zu Carotinoidlösung wird im allgemeinen so gewählt, daß ein Endprodukt erhalten wird, das zwischen 0,5 und 20 Gew.%, vorzugsweise 10 % Carotinoid oder Retinoid 10 bis 50 Gew.% eines quellbaren Kolloids 20 bis 70 % eines Weichmachers, alle Prozentangaben bezogen auf die Trockenmasse des Pulvers, sowie gegebenenfalls untergeordnete Mengen eines Stabilisators enthält, wobei das Pulver eine mittlere Teilchengröße des Carotinoids oder Retinoids von weniger als 0,3  $\mu$ m und eine Halbwertsbreite der Korngrößenverteilung von weniger als 50 % und praktisch keinen Anteilen mit einer Korngröße über 1  $\mu$ m aufweist.

- Zur Erhöhung der Stabilität des Wirkstoffs gegen oxidativen Abbau ist es vorteilhaft, Stabilisatoren wie  $\alpha$ -Tocopherol, t-Butyl-hydroxy-toluol, t-Butylhydroxyanisol oder Ethoxyquine zuzusetzen. Sie können entweder der wäßrigen oder der Lösungsmittel-Phase zugesetzt werden, vorzugsweise werden sie jedoch gemeinsam mit den Farbstoffen und den tensidartigen Stabilisatoren in der Lösungsmittel-Phase gelöst. Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich in der Lösungsmittelphase ein Öl oder einen Fettstoff zu lösen, der dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten

Zusatzstoffen beim Mischen mit der wäßrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

Die nach Ausfällung der Carotinoide erhaltene Dispersion kann noch zur Erhöhung der Wirkstoffkonzentration aufkonzentriert werden, indem man das kolloiddisperse System entweder durch Zusatz von Salz oder durch Einstellung eines geeigneten pH-Wertes ausflockt und damit in eine Form überführt, aus der durch Filtrieren oder Zentrifugieren auf einfache Weise ein Teil des Dispergiermediums abgetrennt werden kann, wobei die feinverteilten Carotinoide in der flüssigen Phase verbleiben. Besonders vorteilhaft läßt sich die durch den pH-Wert steuerbare Bildung eines abfiltrierbaren bzw. sedimentierbaren Koazervats bei Verwendung einer Mischung von Gelatine und Gummiarabicum als quellbares Kolloid zur Erhöhung der Feststoffkonzentration in der Dispersion nutzen.

Je nach Art und Menge des verwendeten Kolloids erhält man eine tiefgefärbte viskose Flüssigkeit, die im Falle eines gelierfähigen Kolloids gelartig erstarrt. Die Entfernung des Lösungsmittels kann je nach Siedepunkt in an sich bekannter Weise z.B. durch Destillation, gegebenenfalls unter vermindertem Druck, oder durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel erfolgen. In diesem Falle hat es sich als zweckmäßig und möglich erwiesen, das bei Verwendung von Isopropanol erhaltene Azeotrop ohne Wasserentfernung unmittelbar als Lösungsmittel einzusetzen. Vorzugsweise erfolgt sie jedoch gemeinsam mit der Entfernung des Wassers durch Sprühtrocknung oder Sprühgranulation.

Man erhält ein Trockenpulver, das bei Verwendung eines wasserlöslichen Kolloids erneut in Wasser unter Erzielung einer gleichmäßigen Feinverteilung des Wirkstoffs im Korn-



"kann es zweckmäßig sein, die vollständige Trocknung zusätzlich in einem Wirbelbett vorzunehmen."

5 Anstelle der Herstellung der Pulverzubereitung durch Sprühtrocknen können auch beliebige andere Methoden angewendet werden, um die in der Wasser/Lösungsmittel-Dispersion bereits feinverteilten Carotinoide in die Pulverform zu überführen.

10 Ein bekanntes und hier gleichermaßen anwendbares Verfahren besteht z.B. darin, die vom Lösungsmittel befreite Dispersion mit Paraffinöl zu emulgieren, die Mischung abzukühlen, das Paraffinöl von den eingehüllten Carotinoidteilchen zu trennen, das erhaltene Carotinoidpräparat mit Benzin zu  
15 waschen und im Wirbelbett zu trocknen.

Bei der erfindungsgemäßen Arbeitsweise ist besonders überraschend, daß mit den genannten wassermischbaren Lösungsmitteln bei erhöhter Temperatur trotz der geringen Kontaktzeit von weniger als 1 Sekunde die Lösegeschwindigkeit ausreicht, um molekulardisperse Lösungen der Wirkstoffe mit einem Gehalt von 0,5 bis 10 % herzustellen, wie dies bisher nur mit Halogenkohlenwasserstoffen möglich war, und daß  
20 trotz der hohen Temperaturen die Isomerisierungsgeschwindigkeit nicht ausreicht, um innerhalb der kurzen Verweilzeit im Lösungszustand einen meßbaren Anstieg der Konzentration von cis-Isomeren zu verursachen.  
25

Es war weiterhin überraschend, daß beim Mischen der Carotinoidlösung, die gegebenenfalls noch Stabilisatoren wie Ascorbylpalmitat, Mono- und Diglyceride, Ester von Monoglyceriden mit Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure oder Diacetylweinsäure, Polyglycerinfettsäureester, Sorbitanfettsäurester, Propylenglykol-Fettsäureester, Stearoyl-2-  
30 -Lactylate oder Lecithin enthalten kann, mit der wässrigen  
35

5 "Lösung der quellbaren Kolloide ein außerordentlich feinteiliges und dennoch sehr stabiles Carotinoidpräparat erhalten wird, wobei außerdem noch der Feinheitgrad durch die Wahl der der Carotinoidlösung zugesetzten Stabilisatoren gesteuert werden kann. Dieser Feinverteilungszustand des Wirkstoffs bleibt auch während der Entfernung des flüchtigen Lösungsmittels, z.B. durch Sprühtrocknen, erhalten. Es ist ohne Schwierigkeit möglich, Präparate zu erhalten, in denen der Hauptanteil des Wirkstoffs in einer Korngröße von 0,2  $\mu$ m vorliegt, ohne daß gleichzeitig Wirkstoffteilchen von über 1  $\mu$ m vorhanden sind.

10 In den nachfolgenden Beispielen wird die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens näher erläutert.

15 Beispiel 1

5 g  $\beta$ -trans-Carotin werden in 80 g einer Lösung von 0,8 g dl- $\alpha$ -Tocopherol und 0,8 g Ascorbylpalmitat in 1,2-Butandiol-1-methylether bei 25°C suspendiert und bei einer Mischungstemperatur von 135° - 140°C mit 100 g 1,2-Butandiol-1-methylether (Sp. 138°C) in der Mischkammer (7) (Fig. 1) bei einer Verweildauer von 0,3 Sekunden gemischt, und die dabei entstehende molekulardisperse Lösung unmittelbar anschließend über die Zuleitung (8) der Mischkammer (11) zugeführt, in der durch Vermischen mit 800 g einer mit 1 n NaOH auf pH 9,5 eingestellten wäßrigen Gelatinelösung, die neben 13,2 g Gelatine, 6 g Dextrose und 3,6 g Dextrin enthält, das  $\beta$ -Carotin in kolloiddisperser Form ausgefällt.

20 30 Der gesamte Prozeß erfolgt unter Einstellung des Druckbegrenzungsventils (13) auf 5 bar, um eine Verdampfung des Lösungsmittels während der Feinverteilung zu vermeiden.

35 Im Auffanggefäß (14) wird eine kolloid-disperse  $\beta$ -Carotin-Dispersion mit orange-gelber Farbtonnuance erhalten.

größenbereich  $< 1 \mu$  um gelöst werden kann. Im photochemischen Stabilitätstest erweist sich das so erhaltene Wirkstoff-Hydrosol trotz der Feinverteilung als außerordentlich stabil.

5

Im einzelnen führt man das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise mit einer Apparatur, wie sie in Fig. 1 schematisch dargestellt ist, wie folgt durch:

10

Die Apparatur gliedert sich in die Teile I, II und III. Teil II ist der Hochtemperaturabschnitt, während in den Teilen I und III die Temperaturen weniger als  $50^{\circ}\text{C}$  betragen.

15

Im Gefäß (1) wird eine Suspension des Carotinoids in dem ausgewählten Lösungsmittel, in Konzentrationen von 2 bis 40 Gew.%, bezogen auf die Mischung, gegebenenfalls unter Zusatz von 0,1 bis 10 Gew.% an Stabilisatoren, vorgelegt.

20

Gefäß (2) enthält das Lösungsmittel ohne Beimischung des Carotinoids. Über die Pumpen (3) bzw. (4) werden die Wirkstoff-Suspension und das Lösungsmittel der Mischkammer (7) zugeführt, wobei das Mischungsverhältnis durch Wahl der jeweiligen Förderleistung der Pumpen vorgegeben werden kann und so gewählt wird, daß je nach Lösungsmittel und Verweilzeit eine Carotinoid-Konzentration in der Mischkammer von 0,5 bis 10 Gew.%, bezogen auf die Lösung, entsteht. Das Mischkammervolumen (7) ist so bemessen, daß bei der gewählten Förderleistung der Pumpen (3) und (4) die Verweilzeit in (7) vorzugsweise weniger als 1 Sekunde beträgt.

30

Das Lösungsmittel wird vor Eintritt in die Mischkammer über den Wärmetauscher (6) auf die gewünschte Temperatur gebracht, während die Wirkstoffsuspension durch Zuführung über die thermisch isolierte Zuleitung (5) bei Temperaturen unterhalb  $50^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Durch turbulente Mischung

35

- in (7) erfolgt im Temperaturbereich 50 bis 200°C, vor allem 100 bis 180°C, vorzugsweise jedoch bei 140 bis 180°C, die Lösung des Wirkstoffes und die erhaltene Lösung tritt über (8) nach kurzer Verweilzeit, vorzugsweise von weniger als einer Sekunde, in die zweite Mischkammer (11) ein, in der durch Zumischen von Wasser oder einer wäßrigen Schutzkolloid-  
5 Lösung über die Pumpe (9) und die Zuleitung (10) die Ausfällung des Wirkstoffs in kolloiddisperser Form erfolgt. Über Leitung (12) wird sodann die feinteilige Wirkstoffdispersion über das Überdruckventil (13) ausgetragen und dem  
10 Vorratsgefäß (14) zugeführt. Zur Erzielung einer möglichst hohen Wirkstoffkonzentration kann die Dispersion über die Saugleitung (15) im Kreis geführt werden.
- 15 Bei Einstellung des Überdruckventils (13) auf Drücke oberhalb ein bar können in dem neuen Verfahren sogar Lösungsmittel bei Temperaturen oberhalb ihres Siedepunktes (bei Normaldruck) verwendet werden.
- 20 Aus der Dispersion kann ein pulverförmiges Präparat in an sich bekannter Weise, z.B. gemäß den Angaben der DE-OS 25 34 091 durch Sprühtrocknen oder durch Sprühkühlen oder durch Einhüllen der Teilchen, Abtrennen und Trocknen im Wirbelbett erfolgen.
- 25 Zum Sprühtrocknen wird die Dispersion entweder zuerst vom Lösungsmittel durch Destillation, vorzugsweise unter vermindertem Druck, oder durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel befreit oder die gesamte  
30 Mischung wird sprühgetrocknet und so Wasser- und Lösungsmittel zusammen im Sprühturm abgezogen.

Am Boden des Sprühturms fällt das Carotinoidpulver entweder bereits trocken und rieselfähig an. In manchen Fällen

Durch Laser-Photonen-Korrelationsspektroskopie nach B. Chu., Laser Light Scattering; Academic Press, New York 1974 wurde die Teilchengröße des  $\beta$ -Carotins zu 0,25  $\mu$ m bei einer Verteilungsbreite von  $\pm$  50 % bestimmt.

5

Die spektroskopische Analyse des  $\beta$ -Carotins gemäß FAO Nutrition Meetings Report Series No. 54 B, WHO/Food Add./7 18th Report, 1974 lieferte bei den Wellenlängen 455 und 340 nm ein Extinktionsverhältnis von  $E_{455}/E_{340} = 15,3$  und erfüllt damit die Spezifikation für all-trans- $\beta$ -Carotin.

10

Durch Sprühtrocknung der Dispersion wird ein freifließendes Trockenpulver erhalten, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren gelbstichigen Dispersion löst.

15

#### Beispiel 2

Wie in Beispiel 1 beschrieben, wird eine molekulardisperse Lösung von 5 g trans- $\beta$ -Carotin in 1,2-Butandiol-1-methylether in der Mischkammer hergestellt und unmittelbar anschließend der Mischkammer (11) zugeführt, in der durch Vermischen mit 800 g einer mit 1 n NaOH auf pH 9,5 eingestellten wässrigen Lösung von 7,9 g Gelatine und 5,3 g Gummiarabicum sowie 6 g Dextrose und 3,6 g Dextrin das  $\beta$ -Carotin in kolloid-disperser Form ausgefällt wird. Der pH-Wert der orange-gelben Dispersion wird sodann mit 1 n Schwefelsäure auf 4 bis 4,5 eingestellt und dadurch der Feststoffanteil der Dispersion ausgeflockt. Durch Abtrennen der flüssigen Phase und mehrmaliges Waschen wird ein Produkt erhalten, das frei von Lösungsmittelresten ist und durch Sprühtrocknung oder Sprühgranulation in ein Trockenpulver überführt werden kann.

20

25

35

Beispiel 3

Wie in Beispiel 1 angegeben, jedoch unter Verwendung von Aceton als Lösungsmittel und bei Einstellung des Druckbe-  
grenzungsventils (13) auf 25 bar werden 5 g trans- $\beta$ -Carotin  
in 85 g Aceton gemeinsam mit 0,8 g dl- $\alpha$ -Tocopherol und  
0,8 g Ascorbylpalmitat suspendiert und mit 130 g Aceton in  
Mischkammer (7) kontinuierlich gemischt. Bei einer Dosier-  
leistung von 2 l/h auf der Suspensionsseite und 3 l/h auf  
der Lösungsmittelseite beträgt die Verweilzeit in der  
Mischzelle 0,35 Sekunden. Die molekulardisperse Lösung wird  
sodann in Mischkammer (11) mit einer auf pH 9,5 eingestellten  
wässrigen Lösung von 13,2 g Gelatine, 5,9 g Dextrose,  
1,8 g Dextrin und 1,8 g eines Diacetylweinsäureesters eines  
Fettsäure-monoglycerids bei einer Durchsatzgeschwindigkeit  
von 45 l/h gemischt. Es wird eine kolloid-disperse Wirk-  
stoffsuspension mit orange-gelber Farbton-Nuance erhalten.  
Die Teilchengrößenanalyse lieferte einen Mittelwert von  
0,27  $\mu$ m, bei einer Verteilungsbreite von  $\pm$  46 %. Die  
spektroskopische Analyse lieferte ein spezifikationsgerech-  
tes Extinktionsverhältnis von  $E_{455}/E_{340} = 15,2$ .

Nach Abtrennen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck  
bei 50°C in einer Destillationsapparatur wird eine kolloid-  
disperse Wirkstoffdispersion erhalten, die durch Sprüh-  
trocknung in ein stabiles, leicht wasserlösliches Trocken-  
pulver überführt werden kann.

Beispiele 4 - 6

30

Entsprechend der Arbeitsweise von Beispiel 3 werden die in  
Tabelle I aufgeführten wasserdispergierbaren, sprühgetrock-  
neten  $\beta$ -Carotinpulver der angegebenen Zusammensetzungen  
erhalten, mit einem Gehalt von 4 %, 6 % und 10 %  $\beta$ -Carotin.

35

Tabelle I

		4 %	6 %	10 %
	$\beta$ -Carotin	1 g	1,5 g	2,7 g
5	dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,8 g	0,8 g	0,8 g
	Ascorbylpalmitat	0,8 g	0,8 g	0,8 g
	Dextrose	5,9 g	5,9 g	5,9 g
	Dextrin	1,8 g	1,8 g	1,8 g
	Zitronensäureester eines Fettsäure- monoglycerids	1,8 g	1,8 g	1,8 g
10	Gelatine	13,2 g	13,2 g	13,2 g

Beispiele 7 - 9

- 15 Wie in Beispiel 3 angegeben, werden von den Carotinoiden  
 Canthaxanthin, Citranaxanthin und  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethyl-  
 ester Trockenpulver der in Tabelle II angegebenen Zusammen-  
 20 stellung hergestellt, die jeweils 11,6 % Carotinoid enthal-  
 ten.

25

30

35

35	30	25	20	15	10	5
Tabelle II						
	Beispiel 7			Beispiel 8		Beispiel 9
Carotinoid	5 g Cantha-xanthin			5 g Citrana-xanthin		5 g 8-Apo-8'-Carotinsäure-ethylester
Lösungsmittel-						
dl- $\alpha$ -Tocopherol	0,8 g			0,8 g		0,8 g
Ascorbylpalmitat	0,8 g			0,8 g		0,8 g
Dextrose	5,9 g			5,9 g		5,9 g
Dextrin	3,6 g			3,6 g		3,6 g
Gelatine	27,1 g			27,1 g		27,1 g
Teilchengröße	0,15 $\pm$ 30 % $\mu$ m			0,19 $\pm$ 37 % $\mu$ m		0,23 $\pm$ 40 % $\mu$ m



Beispiele 10 - 13

Wie in den Beispielen 7 bis 9 angegeben, jedoch unter Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel, werden von den Carotinoiden  $\beta$ -Carotin, Canthaxanthin, Citranaxanthin und  $\beta$ -Apo-8'-Carotinsäureethylester Trockenpulver hergestellt. Die Größenverteilung der Carotinoidteilchen in den Präparaten ist in Tabelle III zusammengestellt.

10 Tabelle III

Carotinoid	mittlere Teilchengröße	Verteilungsbreite
$\beta$ -Carotin	0,18 $\mu$ m	$\pm$ 42 %
15 Canthaxanthin	0,14 $\mu$ m	$\pm$ 27 %
Citranaxanthin	0,16 $\mu$ m	$\pm$ 16 %
$\beta$ -Apo-8'-Carotinsäure-ethylester	0,18 $\mu$ m	$\pm$ 22 %

20 Beispiel 14

30 g Canthaxanthin werden in 240 g Isopropanol gemeinsam mit 1,1 g Ascorbylpalmitat und 6,4 g Ethoxyquin suspendiert und bei Einstellung des Druckbegrenzungsventils (13) auf 30 bar mit 370 g Isopropanol in Mischkammer (7) kontinuierlich gemischt. Bei einer Dosiergeschwindigkeit von 6 l/h auf der Suspensionsseite und von 9 l/h auf der Lösungsmittelseite wird in der Mischkammer (7) eine Mischungstemperatur von 173°C eingestellt. Nach einer Verweilzeit von 0,3 Sekunden wird die molekular-disperse Lösung in Mischkammer (11) mit einer auf pH 9,5 eingestellten Lösung von 38,6 g Gelatine und 105 g Dextrose in 4000 g Wasser bei einer Durchsatzgeschwindigkeit von 80 l/h Isobutanol gemischt. Man erhält eine kolloid-dis-

perse Wirkstoffsuspension mit roter Farbton-Nuance. Die Teilchengrößenanalyse liefert einen Mittelwert von  $0,15\text{ }\mu\text{m}$  bei einer Verteilungsbreite von  $\pm 31\%$ .

- 5 Nach Abtrennen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck in einer Destillationsapparatur wird eine Wirkstoff-Dispersion erhalten, die durch Sprühtrocknung in ein stabiles, wasserlösliches Trockenpulver überführt werden kann. Nach Auflösen in Wasser wird eine Teilchengröße von  $0,17\text{ }\mu\text{m} \pm 30\%$  gemessen.

#### Beispiel 15

- 15 Verfährt man wie in Beispiel 14 angegeben, verwendet jedoch die azeotrope Isopropanol/Wassermischung mit 12 Gew.% Wasser so gelingt in analoger Weise die Feinverteilung von Canthaxanthin. Es wird eine Wirkstoffsuspension erhalten, die durch eine mittlere Teilchengröße von  $0,16\text{ }\mu\text{m} \pm 35\%$  gekennzeichnet ist.

20

#### Beispiel 16

- 5 g 13-Z-Vitamin-A-säure werden in 40 g Isopropanol suspendiert und mit einer Dosiergeschwindigkeit von 3 l/h mit 25 46 g Isopropanol bei einer Dosiergeschwindigkeit von 4,5 l/h in Mischkammer (7) kontinuierlich gemischt. Die stationäre Mischtemperatur beträgt  $172^{\circ}\text{C}$ . In Mischkammer (11) wird unmittelbar anschließend durch turbulentes Mischen mit einer auf pH 3,0 eingestellten Lösung von 10 g 30 Gelatine und 26 g Dextrose in 1000 g Wasser bei einer Dosiergeschwindigkeit von 80 l/h der Wirkstoff kontinuierlich ausgefällt. Man erhält eine kolloid-disperse Wirkstoff-Suspension von gelber Farbton-Nuance. Die Teilchengröße beträgt  $0,23\text{ }\mu\text{m} \pm 25\%$ . Nach Abtrennen des Lösungs-

35

"mittels liefert die Sprühtrocknung ein wasserlösliches  
Trockenpulver.

Beispiel 17

5 Man verfährt wie in Beispiel 15, verwendet jedoch  
N-4-Hydroxyphenylretinamid als Wirkstoff und eine Mischung  
aus 50 Gew.% Isopropanol und 50 Gew.% Wasser als Suspen-  
sionsmedium für den Wirkstoff und als Lösungsmittel, und  
10 löst kontinuierlich 5 g des Retinoids in Mischkammer (7)  
bei einer Mischungstemperatur von 150°C, mischt kontinuier-  
lich mit 1240 g einer 12 g Gelatine und 33 g Dextrose  
enthaltenden wässrigen Lösung in Mischkammer (11) und  
führt so das Retinoid in eine feindisperse Form über. Die  
15 Messung der Teilchengrößenverteilung liefert einen Mittel-  
wert von 0,23 µm und eine Verteilungsbreite von  $\pm 44$  %.  
Das feinverteilte Produkt wird anschließend nach Abzug des  
Lösungsmittels durch Sprühtrocknung in ein wasserlösliches  
Trockenpulver überführt.

20

25

30

35

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoid- bzw. Retinoidpräparaten, in denen das Carotinoid bzw. Retinoid im wesentlichen eine Teilchengröße von weniger als 0,5 Mikron besitzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carotinoid bzw. das Retinoid in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50°C und 200°C, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst, aus der erhaltenen molekulardispersen Lösung sofort durch schnelles Mischen mit einer wäßrigen Lösung eines quellbaren Kolloids bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C das Carotinoid in kolloid-disperser Form ausfällt und die erhaltene Dispersion in an sich bekannter Weise von dem Lösungsmittel und dem Dispergiermedium befreit.
2. Verfahren zur Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoid- bzw. Retinoidpräparaten gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als wassermischbare flüchtige Lösungsmittel Alkohole, Ketone, Ester, Acetale oder Ether verwendet werden.
3. Verfahren zur Herstellung von Carotinoid- bzw. Retinoidpräparaten gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als wassermischbare flüchtige Lösungsmittel Aceton, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder deren Gemische verwendet werden.
4. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Herstellung der molekulardispersen

Carotinoid- bzw. Retinoidlösung und die Ausfällung des Carotinoids bzw. Retinoids in feinstdisperser Form kontinuierlich in zwei in Reihe geschalteten Mischkammern erfolgt.

5

5. Vorrichtung zur Ausführung des Verfahrens gemäß Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet durch die Elemente

10

a1) Vorratsgefäß für eine Carotinoid- bzw. Retinoiddispersion und damit verbundene

a2) Dosiervorrichtung zur ersten Mischkammer,

15

b1) Vorratsgefäß für das wassermischbare Lösungsmittel mit

b2) Dosiervorrichtung und beheizbarer Zuleitung zur ersten Mischkammer,

20

c) beheizbare erste Mischkammer in vorzugsweise zylindrischer Form sowie

d) eine damit verbundene weitere Mischkammer, die eine turbulente Mischung der aus der ersten Mischkammer eintretenden Lösung mit der wässrigen Lösung erlaubt.

25

6. Pulverförmige Carotinoid- und Retinoidpräparate, hergestellt nach dem Verfahren des Anspruchs 1, enthaltend 0,5 bis 20 Gew.% eines Carotinoids oder Retinoids, 10 bis 50 Gew.% eines quellbaren Kolloids, 20 bis 70 Gew.% eines Weichmachers, alle Prozentangaben bezogen auf die Trockenmasse des Pulvers, sowie gegebenenfalls untergeordnete Mengen eines Stabilisators, gekennzeichnet durch eine mittlere Teilchengröße des Carotinoids oder Retinoids von weniger als 0,3 µm und

30

35

0065193

BASF Aktiengesellschaft

- 21 -

O.Z. 0050/35155

" eine Halbwertsbreite der Korngrößenverteilung von  
weniger als 50 % und praktisch keinen Anteilen mit  
einer Korngröße über 1  $\mu$ m.

5 Zeichn.

10

15

20

25

---

30

35

NA

